

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

RAVICTI 1,1 g/ml płyn doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mililitr płynu zawiera 1,1 g glicerolu fenylomaślanu. Odpowiada to gęstości 1,1 g/ml.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Płyn doustny

Płyn przezroczysty, bezbarwny do bladożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy RAVICTI jest wskazany do stosowania przewlekłego jako terapia wspomagająca u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym niedoborem syntetazy karbamoilofosforanowej I (ang. *carbamoyl phosphate synthetase*, CPS), karbamoilotransferazy ornitynowej (ang. *ornithine carbamoyltransferase*, OTC), syntetazy argininobursztynianowej (ang. *argininosuccinate synthetase*, ASS), liazy argininobursztynianowej (ang. *argininosuccinate lyase*, ASL), arginazy I (ARG) i translokazy ornitynowej (tzw. zespół hiperamonemia-hiperornitynemii-homocytrulinemia [HHH]), których nie można skutecznie leczyć tylko poprzez ograniczenie spożycia białka lub suplementację aminokwasów.

Produkt leczniczy RAVICTI należy stosować razem z dietą ograniczającą spożycie białka, a w niektórych przypadkach z suplementacją (np. niezbędnych aminokwasów, argininy, cytruliny, suplementów kalorycznych niezawierających białka).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym RAVICTI powinno być nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego.

Dawkowanie

Produkt leczniczy RAVICTI należy stosować razem z dietą ograniczającą spożycie białka, a w niektórych przypadkach z suplementami diety (np. niezbędnymi aminokwasami, arginina, cytrulina, suplementami kalorycznymi niezawierającymi białka), zależnie od dziennego spożycia białka w diecie, niezbędnego do prawidłowego wzrostu i rozwoju.

Dawkę dobową należy dostosować indywidualnie w zależności od stopnia, w jakim pacjent toleruje białko oraz od wymaganego dobowego spożycia białka w diecie.

Pacjenci mogą wymagać leczenia produktem RAVICTI przez całe życie, chyba że zostanie podjęta decyzja o przeprowadzeniu ortotopowego przeszczepu wątroby.

Dorośli i dzieci

Zalecana dawka u pacjentów, u których nie stosowano kwasu fenylomasłowego i pacjentów przestawianych z sodu fenylomasłanu lub iniekcji sodu fenylooctanu/sodu benzoesanu na RAVICTI jest inna.

Zalecana całkowita dawka dobową produktu RAVICTI obliczana jest na podstawie powierzchni ciała i znajduje się w zakresie od 4,5 ml/m²/dobę do 11,2 ml/m²/dobę (5,3 g/m²/dobę do 12,4 g/m²/dobę), z uwzględnieniem tego, co następuje:

Całkowitą dawkę dobową należy podzielić na równe części i podawać podczas każdego posiłku lub karmienia (np. trzy do sześciu razy na dobę). Każdą dawkę należy zaokrąglić w górę do najbliższego 0,1 ml w przypadku pacjentów w wieku poniżej 2 lat oraz 0,5 ml w przypadku pacjentów w wieku 2 lat i starszych.

Zalecana dawka początkowa u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej fenylomasłanu

- 8,5 ml/m²/dobę (9,4 g/m²/dobę) u pacjentów o powierzchni ciała poniżej 1,3 m²
- 7 ml/m²/dobę (8 g/m²/dobę) u pacjentów o powierzchni ciała większej lub równej 1,3 m²

Początkowa dawka produktu RAVICTI u pacjentów, u których stosowano wcześniej sodu fenylomasłan

Pacjenci, którzy stosowali wcześniej sodu fenylomasłan powinni otrzymywać dawkę leku RAVICTI, która zawiera taką samą ilość kwasu fenylomasłowego. Sposób przeliczania:

- Całkowita dawka dobową leku RAVICTI (ml) = całkowita dawka dobową sodu fenylomasłanu w tabletkach (g) x 0,86
- Całkowita dawka dobową leku RAVICTI (ml) = całkowita dawka dobową sodu fenylomasłanu w proszku (g) x 0,81

Początkowa dawka produktu RAVICTI u pacjentów, u których stosowano wcześniej iniekcje sodu fenylooctanu/sodu benzoesanu

Po osiągnięciu stabilności, wraz z doprowadzeniem do normy stężenia amoniaku pacjenci, u których stosowano wcześniej sodu fenylooctan/sodu benzoesan, powinni otrzymywać dawkę produktu leczniczego RAVICTI z górnego zakresu dawek leczniczych (11,2 ml/m²/dobę), przy czym należy wykonywać oznaczenia stężenia amoniaku w osoczu w celu ustalania dalszego dawkowania.

Zalecany schemat dobowy 8,5 ml/m²/dobę - 11,2 ml/m²/dobę przez okres do 24 godzin dla pacjentów ustabilizowanych, bez dalszego występowania hiperamonemii wygląda następująco:

- Krok 1: 100% dawki sodu fenylooctanu/sodu benzoesanu oraz 50% dawki produktu leczniczego RAVICTI przez 4–8 godzin;
- Krok 2: 50% dawki sodu fenylooctanu/sodu benzoesanu oraz 100% dawki produktu leczniczego RAVICTI przez 4–8 godzin;
- Krok 3: odstawienie sodu fenylooctanu/sodu benzoesanu oraz kontynuowanie stosowania pełnej dawki produktu leczniczego RAVICTI zgodnie ze schematem karmienia przez 4-8 godzin.

Dane dotyczące właściwości farmakodynamicznych i farmakokinetycznych w tej grupie wiekowej, patrz punkty 5.1 i 5.2.

Dostosowanie dawki i monitorowanie leczenia u dorosłych i dzieci

Dawkę dobową należy dostosować indywidualnie, zgodnie z szacowaną zdolnością pacjenta do syntezy mocznika, jeżeli pacjent w ogóle jest do niej zdolny oraz z uwzględnieniem tolerancji białka i dziennego spożycia białka, niezbędnego do prawidłowego wzrostu i rozwoju. Około 16% masy białka spożywanego w diecie stanowi azot. Uwzględniając, że około 47% azotu zawartego w diecie jest usuwane z organizmu w postaci produktów odpadowych, a około 70% podawanego kwasu 4-fenylomasłowego zostaje przekształcone do fenyloacetyloglutaminy i jest usuwane wraz z moczem, wyjściowa szacowana dawka glicerolu fenylomasłanu na dobę to 0,6 ml glicerolu fenylomasłanu na każdy gram białka spożytego w diecie w ciągu 24 godzin, przy założeniu, że cały usuwany azot zostanie związany przez glicerol fenylomasłan i wydzielony jako fenyloacetyloglutamina (*phenylacetylglutamine*, PAGN).

Dostosowanie dawki w oparciu o stężenie amoniaku w osoczu

Dawkę glicerolu fenyloasmałanu należy dostosować w taki sposób, aby stężenie amoniaku w osoczu na czczo było niższe niż połowa górnej granicy normy (GGN) u pacjentów w wieku 6 lat i starszych. U niemowląt i małych dzieci (na ogół w wieku poniżej 6 lat), gdzie zmierzenie stężenia amoniaku na czczo jest niepewne ze względu na częste karmienia, wynik pierwszego pomiaru stężenia amoniaku przeprowadzanego rano powinien być poniżej GGN.

Dostosowywanie dawki w oparciu o stężenie fenyloacetyloglutaminy w moczu

Przy dostosowywaniu dawki glicerolu fenyloasmałanu i ocenie przestrzegania zaleceń przez pacjenta można wykorzystać pomiar stężenia fenyloacetyloglutaminy w moczu. Każdy gram fenyloacetyloglutaminy wydalaney z moczem w ciągu 24 godzin odpowiada ilości usuwanego azotu pochodzącego z 1,4 grama białka zawartego w diecie. Jeśli ilość wydalaney z moczem fenyloacetyloglutaminy jest niewystarczająca do pokrycia dziennej dawki białka przyjmowanego w diecie i stężenie amoniaku na czczo jest wyższe niż połowa zalecanej GGN, dawkę glicerolu fenyloasmałanu należy zwiększyć. Czynnikiem warunkującym zakres zwiększenia dawki powinna być ilość białka przyjmowanego w diecie, która nie została pokryta, oszacowana według oznaczonego stężenia fenyloacetyloglutaminy w moczu w ciągu 24 godzin i szacunkowej dawki glicerolu fenyloasmałanu potrzebnej na gram białka zawartego w diecie.

Spadek stężenia fenyloacetyloglutaminy w moczu poniżej następujących wartości może wskazywać na niewłaściwe przyjmowanie produktu leczniczego lub brak stosowania się do zaleceń:

- 9 000 mikrogramów (µg)/ml w przypadku pacjentów w wieku poniżej 2 lat
- 7 000 mikrogramów (µg)/ml w przypadku pacjentów w wieku 2 lat i powyżej i o powierzchni ciała mniejszej lub równej 1,3
- 5 000 mikrogramów (µg)/ml w przypadku pacjentów w wieku 2 lat i powyżej i o powierzchni ciała większej niż 1,3

Jeśli stężenie fenyloacetyloglutaminy w moczu spadnie poniżej tych wartości, należy dokonać oceny stosowania się pacjenta do zaleceń i (lub) skuteczności wybranej drogi podawania produktu leczniczego (np. poprzez sondę) i rozważyć zwiększenie dawki glicerolu fenyloasmałanu u pacjentów stosujących się do zaleceń, w celu osiągnięcia optymalnej kontroli stężenia amoniaku (w granicach normy u pacjentów w wieku poniżej 2 lat i mniej niż połowa GGN na czczo u pacjentów starszych).

Dostosowanie dawki w zależności od stężenia fenylooctanu i fenyloacetyloglutaminy w osoczu

Objawami toksyczności kwasu fenylooctowego mogą być nudności, ból głowy, ospałość, splątanie lub senność przy braku wysokiego stężenia amoniaku lub współistniejącej choroby (patrz punkt 4.4, toksyczność kwasu fenylooctowego). W związku z tym pomiar stężenia kwasu fenylooctowego i fenyloacetyloglutaminy w osoczu może być pomocny przy ustalaniu dawki. Obserwowano, że stosunek stężenia kwasu fenylooctowego do fenyloacetyloglutaminy w osoczu (oba mierzone w mikrogramach/ml) jest na ogół mniejszy niż 1 u pacjentów, u których nie dochodzi do kumulacji kwasu fenylooctowego. U pacjentów, u których stosunek stężenia kwasu fenylooctowego do fenyloacetyloglutaminy jest większy niż 2,5, dalsze zwiększanie dawki glicerolu fenyloasmałanu może nie powodować zwiększenia wytwarzania fenyloacetyloglutaminy, nawet jeśli stężenie kwasu fenylooctowego w osoczu wzrasta, ze względu na wysycenie reakcji sprzęgania. W takich przypadkach zwiększenie częstości dawkowania może prowadzić do niższego stężenia kwasu fenylooctowego w osoczu i zmniejszenia stosunku stężenia kwasu fenylooctowego do fenyloacetyloglutaminy. Stężenie amoniaku należy ściśle monitorować przy zmianie dawki glicerolu fenyloasmałanu.

Niedobór syntetazy N-acetyloglutaminianowej (N-acetylglutamate synthase, NAGS) i CYTRYNY (cytrulinemia typu 2)

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego RAVICTI w leczeniu pacjentów z niedoborem syntetazy N-acetyloglutaminianowej (NAGS) i CYTRYNY (cytrulinemia typu 2).

Dzieci i młodzież

Dawkowanie u dzieci i młodzieży jest takie samo jak u dorosłych.

Pominięcie dawki

Pominiętą dawkę należy przyjąć zaraz po zauważeniu pominięcia. Jeśli jednak zgodnie z rozkładem przyjęcie kolejnej zaplanowanej dawki wypada w czasie następnych 2 godzin u pacjentów dorosłych lub w czasie 30 minut u dzieci, wówczas nie należy przyjmować pominiętej dawki i kontynuować zwykły rozkład dawkowania. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Populacje szczególne

Osoby w podeszłym wieku (65 lat i starsze)

Badania kliniczne produktu leczniczego RAVICTI nie obejmowały wystarczającej liczby uczestników w wieku 65 lat i starszych, aby można było określić, czy odpowiadają oni na leczenie w inny sposób niż młodszy uczestnicy. Ogólnie rzecz biorąc, przy określeniu dawki dla pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność, zwykle zaczynając od dolnej granicy zakresu dawkowania, co odzwierciedla większą częstość pogorszenia się czynności wątroby, nerek lub czynności serca, oraz choroby współistniejące lub leczenie innym produktem leczniczym.

Zaburzenia czynności wątroby

Ponieważ reakcja przemiany kwasu fenylooctowego do fenyloacetyloglutaminy zachodzi w wątrobie, u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może występować mniejsza zdolność przemiany i wyższe stężenie kwasu fenylooctowego w osoczu oraz zwiększony stosunek kwasu fenylooctowego do fenyloacetyloglutaminy. W związku z tym dawkę u dorosłych i dzieci z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy rozpocząć od najniższego zalecanego zakresu dawkowania (4,5 ml /m²/dobę) i utrzymać najniższą dawkę niezbędną do zachowania kontroli stężenia amoniaku u pacjenta. Stosunek kwasu fenylooctowego do fenyloacetyloglutaminy w osoczu powyżej 2,5 może wskazywać na nasycenie wydajności reakcji przemiany kwasu fenylooctowego do fenyloacetyloglutaminy i konieczność zmniejszenia dawki lub zwiększenia częstości podawania kolejnych dawek. Stosunek stężenia kwasu fenylooctowego do fenyloacetyloglutaminy w osoczu może być pomocny przy monitorowaniu dawki. (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznicowego oraz z zaburzeniami czynności nerek; bezpieczeństwo stosowania glicerolu fenylomaślanu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek jest nieznane. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego RAVICTI u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Leczenie u takich pacjentów najlepiej rozpoczynać i prowadzić, stosując najniższą dawkę niezbędną do kontrolowania stężenia amoniaku we krwi.

Sposób podawania

Podanie doustne lub do przewodu pokarmowego.

Produkt leczniczy RAVICTI powinien być przyjmowany wraz z posiłkami i podawany bezpośrednio do ust z użyciem strzykawki doustnej. Produkt leczniczy nie powinien być dodawany ani mieszany z dużą ilością innych płynów, ponieważ glicerol fenylomaślan jest cięższy niż woda, co może prowadzić do podania niepełnej dawki. Przeprowadzono badania zgodności (patrz punkt 4.5). Produkt leczniczy RAVICTI można dodawać do małej ilości przecieru jabłkowego, ketchupu lub puree z dynii i należy wykorzystać w ciągu 2 godzin, jeżeli jest przechowywany w temperaturze pokojowej (25°C). Ten produkt leczniczy można dodawać do odżywek leczniczych (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, Polycose, Pro Phree i Citrulline) i wykorzystać w ciągu 2 godzin, jeżeli jest przechowywany w temperaturze 25°C, lub w ciągu 24 godzin, jeżeli jest przechowywany w lodówce.

Pacjentów należy poinformować, że strzykawki doustne z oznaczeniem CE kompatybilne z wbudowaną wkładką strzykawki w butelce o odpowiedniej wielkości do przepisanej objętości można otrzymać w aptece (patrz punkt 6.6).

Butelkę produktu leczniczego RAVICTI należy otwierać poprzez naciśnięcie zakrętki i obrócenie jej w lewo.

Końcówkę strzykawki doustnej należy umieścić we wkładce strzykawki i odwrócić butelkę do góry dnem ze strzykawką nadal umieszczoną w nasadce. Strzykawkę doustną należy następnie napęlnić, odcinając tłok do tyłu, aż do napęlnienia strzykawki przepisaną ilością produktu leczniczego. Strzykawkę doustną należy postukać w celu usunięcia pęcherzyków powietrza, upewniając się, że jest ona napęlniona odpowiednią ilością płynu. Płyn można połączyć ze strzykawką doustną lub strzykawkę doustną można przymocować do gastrostomii lub zgłębnika nosowo-żołądkowego. Tę samą strzykawkę doustną należy stosować do wszystkich dawek przyjmowanych w ciągu dnia. Ważne jest, aby między kolejnymi podaniami dawki utrzymywać strzykawkę doustną w czystości i suchą. Nie należy spłukiwać pomiędzy podawaniem kolejnych dawek strzykawki doustnej, ponieważ obecność wody powoduje degradację fenylomaślanu glicerolu. Po użyciu szczelnie zamknąć butelkę. Po przyjęciu ostatniej dawki w danym dniu strzykawkę doustną należy wyrzucić.

Produkt leczniczy RAVICTI może być również podawany przez sondę nosowo-żołądkową lub gastrostomijną wykonaną z silikonu medycznego z oznakowaniem CE u pacjentów, którzy nie są w stanie przyjąć produktu leczniczego doustnie.

Aby uzyskać dodatkowe informacje dotyczące sposobu podawania i zgodności/stabilności w trakcie stosowania, patrz punkt 6.6.

Przygotowanie do podania przez sondę nosowo-żołądkową lub gastrostomijną

Badania *in vitro* oceniające procent odzysku całkowitej dawki podanej poprzez sondę nosowo-żołądkową, nosowo-jelitową lub gastrostomijną wykazały, że odsetek odzyskanej dawki wynosi powyżej 99% dla dawki powyżej 1 ml i 70% dla dawki 0,5 ml. Pacjenci, którzy mogą połykać płyny, powinni przyjmować produkt leczniczy RAVICTI doustnie, nawet jeśli założono im sondę nosowo-żołądkową lub gastrostomijną. Jednakże u pacjentów, którzy nie mogą połykać płynów, sonda nosowo-żołądkowa lub gastrostomijną może być wykorzystywana do podawania leku RAVICTI w następujący sposób:

- do pobrania przepisanej dawki produktu leczniczego RAVICTI z butelki należy użyć strzykawki doustnej
- końcówkę strzykawki doustnej umieścić w końcówce gastrostomii/sondy nosowo-żołądkowej
- użyć tłoka strzykawki doustnej by podać produkt RAVICTI do sondy
- przepłukać jednorazowo sondę używając 10 ml wody lub preparatu medycznego i pozwolić cieczy spłynąć po podaniu.

Nie zaleca się podawania dawki 0,5 ml lub mniejszej za pomocą sondy nosowo-żołądkowej, gastrostomijnej lub nosowo-jelitowej, ze względu na niski odsetek odzyskanej dawki podczas podawania.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną.
- Leczenie ostrej hiperamonemii.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Także w czasie leczenia glicerolu fenylomaślanem, u części pacjentów może wystąpić ostra hiperamonemia, w tym encefalopatia hiperamonemiczna.

Zmniejszenie wchłaniania fenylomaślanu występuje u pacjentów z niewydolnością trzustki lub z zaburzeniami wchłaniania jelitowego

Zewnątrzwydzielnicze enzymy trzustkowe powodują hydrolizę glicerolu fenylomaślanu w jelicie cienkim, oddzielając aktywny fragment cząsteczki, fenylomaślan, od glicerolu. Proces ten umożliwia wchłanianie fenylomaślanu do krwiobiegu. Mała ilość lub brak enzymów trzustkowych, albo choroba jelit skutkująca zaburzeniem wchłaniania tłuszczów może spowodować obniżenie lub brak trawienia glicerolu fenylomaślanu lub też obniżenie lub brak wchłaniania fenylomaślanu i gorszą kontrolę stężenia amoniaku w osoczu. Stężenie amoniaku należy ściśle monitorować u pacjentów z niewydolnością trzustki lub zaburzeniami wchłaniania jelitowego.

Neurotoksyczność

U pacjentów z nowotworem, którzy otrzymali kwas fenyllooctowy dożylnie, zgłaszano odwracalne objawy kliniczne wskazujące na neurotoksyczność (np. nudności, wymioty, senność) związaną ze stężeniem fenyllooctanu w zakresie 499–1285 mikrogramów/ml. Choć podobnych obserwacji nie odnotowano w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z zaburzeniami cyklu moczniowego, należy podejrzewać wysokie stężenie kwasu fenyllooctowego u pacjentów (w szczególności u dzieci w wieku poniżej 2 miesięcy) z niewyjaśnioną sennością, splątaniem, nudnościami i letargiem, u których stwierdzono prawidłowe lub niskie stężenie amoniaku.

Jeśli objawy takie jak wymioty, nudności, bóle głowy, senność, splątanie lub ospałość występują przy braku wysokiego stężenia amoniaku lub innych chorób współistniejących, należy zmierzyć stężenie kwasu fenyllooctowego w osoczu oraz stosunek stężenia kwasu fenyllooctowego do fenylloacetyloglutaminy w osoczu i jeżeli stężenie kwasu fenyllooctowego przekracza 500 mikrogramów/ml oraz stosunek stężenia kwasu fenyllooctowego do fenylloacetyloglutaminy w osoczu przekracza 2,5, należy rozważyć zmniejszenie dawki glicerolu fenylomaślanu lub zwiększenie częstości podawania dawek w ciągu doby.

Monitorowanie i badania laboratoryjne

Dawkę dobową należy indywidualnie dostosować z uwzględnieniem ewentualnej szacunkowej zdolności do syntezy mocznika, profilu aminokwasowego, tolerancji białka i dziennego spożycia białka w diecie, niezbędnego do prawidłowego wzrostu i rozwoju. Podawanie preparatów uzupełniających dietę w aminokwasy może być niezbędne do utrzymania prawidłowego stężenia niezbędnych aminokwasów i aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach. Dalsze dostosowywanie dawki może być oparte na monitorowaniu stężenia amoniaku w osoczu, glutaminy, fenylloacetyloglutaminy w moczu i (lub) kwasu fenyllooctowego i fenylloacetyloglutaminy w osoczu, oraz stosunku stężenia kwasu fenyllooctowego do fenylloacetyloglutaminy w osoczu (patrz punkt 4.2).

Możliwy wpływ innych produktów leczniczych na stężenie amoniaku

Kortykosteroidy

Stosowanie kortykosteroidów może powodować rozkład białek strukturalnych i zwiększenie stężenia amoniaku w osoczu. Podczas jednoczesnego stosowania glicerolu fenylomaślanu i kortykosteroidów należy ściśle monitorować stężenie amoniaku.

Kwas walproinowy i haloperydol

Podczas stosowania haloperydolu i kwasu walproinowego może dojść do hiperamonemii. Podczas stosowania haloperydolu lub kwasu walproinowego u pacjentów z zaburzeniami cyklu moczniowego należy ściśle monitorować stężenie amoniaku.

Probenecyd

Probenecyd może hamować wydalanie metabolitów glicerolu fenylomaślanu przez nerki, w tym fenylloacetyloglutaminy.

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji (patrz punkt 4.6).

Ciąża

Produktu RAVICTI nie należy stosować w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania glicerolu fenylomaślanu, patrz punkt 4.6.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych hamujących aktywność lipazy należy prowadzić ostrożnie, ponieważ lipaza trawienna hydrolizuje glicerolu fenylomaślan do kwasu fenylomasłowego i glicerolu. Może to być związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia interakcji między produktem leczniczym a inhibitorami lipazy i lipazą podawaną w ramach enzymatycznej terapii zastępczej trzustki.

Nie można wykluczyć potencjalnego wpływu na izoenzym CYP2D6, dlatego zalecana jest ostrożność w przypadku pacjentów, którzy przyjmują produkty lecznicze będące substratami dla CYP2D6.

W badaniach *in vivo* glicerolu fenylomaślan lub jego metabolity, kwas fenyllooctowy i kwas 4-fenylomasłowy, okazały się być słabymi induktorami enzymu CYP3A4. Ekspozycja na glicerolu fenylomaślan *in vivo* spowodowała zmniejszenie ekspozycji ogólnoustrojowej na midazolam o około 32% i zwiększenie ekspozycji na 1-hydroksy metabolit midazolamu, co wskazuje, że stabilne dawkowanie glicerolu fenylomaślanu skutkuje indukcją CYP3A4. Istnieje możliwość wystąpienia interakcji glicerolu fenylomaślanu, będącego induktorem CYP3A4, z produktami metabolizowanymi przede wszystkim w szlaku CYP3A4. Dlatego efekty terapeutyczne lub stężenie metabolitów produktów leczniczych, w tym niektórych doustnych środków antykoncepcyjnych, które są substratami tego enzymu, mogą być zmniejszone i nie można zagwarantować ich pełnej skuteczności po podaniu w skojarzeniu z glicerolu fenylomaślanem.

Inne produkty lecznicze, takie jak kortykosteroidy, kwas walproinowy, haloperydol i probenecyd, mogą potencjalnie wpływać na stężenie amoniaku, patrz punkt 4.4.

Badano u ludzi wpływ fenylomaślanu glicerolu na izoenzym (CYP) 2C9 cytochromu P450 oraz możliwości interakcji z celekoksybem, nie obserwując żadnych dowodów interakcji.

Wpływ glicerolu fenylomaślanu na inne izoenzymy CYP nie był badany u ludzi i nie można go wykluczyć.

Badania zgodności wykazały chemiczną i fizyczną stabilność glicerolu fenylomaślanu przyjmowanego wraz z następującymi środkami spożywczymi i suplementami diety, spożywzanymi zazwyczaj przez chorych z zaburzeniami cyklu moczniowego: przecier jabłkowy, ketchup, puree z dynii, pięć odżywek leczniczych (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, Polycose, Pro Phree i Citrulline) (patrz punkt 4.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Stosowaniu leku RAVICTI u kobiet w wieku rozrodczym musi towarzyszyć stosowanie skutecznej metody antykoncepcji (patrz punkt 4.4).

Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania glicerolu fenylomaślanu u kobiet w okresie ciąży. Glicerolu fenylomaślan nie powinien być stosowany w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia fenylomaślanem glicerolu, patrz punkt 4.4.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy glicerolu fenyloksalanu/jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie glicerolu fenyloksalanu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Glicerolu fenyloksalan nie miał wpływu na płodność ani funkcje rozrodcze u samców i samic szczurów (patrz punkt 5.3). Brak jest danych dotyczących wpływu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy RAVICTI może wywierać znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ terapia glicerolu fenyloksalanem może wywoływać zawroty głowy lub ból głowy (patrz punkt 4.8). Pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, gdy występują takie działania niepożądane.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ocenę działań niepożądanych oparto na podstawie ekspozycji na lek u 114 pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego (65 dorosłych i 49 dzieci w wieku od 2 miesięcy do 17 lat) z niedoborem syntazy karbamoilofosforanowej, karbamoilotransferazy ornitynowej, syntetazy argininobursztynianowej, liazy argininobursztynianowej, arginazy i zespołem HHH w trakcie 4 krótko- i 3 długoterminowych badań klinicznych, w których 90 pacjentów ukończyło 12-miesięczny okres leczenia (mediana czasu ekspozycji na lek = 51 tygodni).

Na początku leczenia mogą wystąpić ból brzucha, nudności, biegunki lub ból głowy; reakcje te zazwyczaj ustępują w ciągu kilku dni, nawet jeśli leczenie jest kontynuowane. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (> 5%) podczas leczenia glicerolu fenyloksalanem były: biegunka, wzdęcia i bóle głowy (8,8% każdy), zmniejszenie apetytu (7,0%), wymioty (6,1%), zmęczenie, nudności i zaburzenia zapachu skóry (5,3% każdy).

Dodatkowe działania niepożądane oceniano w badaniu klinicznym z udziałem 16 pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego w wieku poniżej 2 miesięcy. Mediana czasu ekspozycji na lek wynosiła 10 miesięcy (zakres od 2 do 20 miesięcy).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane są uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów i częstości występowania. Częstość występowania określono jako bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy częstości występowania działania niepożądane wymieniono według zmniejszającego się nasilenia.

Wszystkie reakcje niepożądane na lek zgłaszane przez jednego pacjenta spełniały kryteria reakcji niepożądanych występujących niezbyt często. Ze względu na rzadkość populacji pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego oraz niewielką liczebność populacji (N = 114) uwzględnionej w bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego, częstość reakcji niepożądanych występujących rzadko i bardzo rzadko nie jest znana.

Tabela 1. Zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Infekcja wirusowa przewodu pokarmowego
Zaburzenia endokrynologiczne	Niezbyt często	Niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zmniejszenie łaknienia, zwiększenie łaknienia
	Niezbyt często	Hipoalbuminemia, hipokaliemia
Zaburzenia psychiczne	Często	Jadłowstręt
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy, ból głowy, drżenia
	Niezbyt często	Opaczne odczuwanie smaku, letarg, parestezja, nadpobudliwość psychoruchowa, senność, zaburzenia mowy
	Niezbyt często	Dezorientacja, obniżenie nastroju
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Niemiarowość komorowa
Zaburzenia naczyńiowe	Niezbyt często	Uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Bezgłos, krwawienie z nosa, nieżyt nosa, ból jamy ustnej i gardła, podrażnienie gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Wzdęcia, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, niestrawność, rozdęcie brzucha, zaparcia, dyskomfort w jamie ustnej, odruch wymiotny
	Niezbyt często	Dyskomfort w jamie brzusznej, nieprawidłowe stolce, suchość w ustach, odbijanie, parcie na stolec, bóle w górnej i (lub) dolnej części brzucha, bolesna defekacja, stolce tłuszczowe, zapalenie jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Ból pęcherzyka żółciowego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Nieprawidłowy zapach skóry, trądzik
	Niezbyt często	Łysienie, nadmierne pocenie się, swędząca wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Bóle pleców, obrzęk stawów, skurcze mięśni, ból kończyn, zapalenie powięzi podszwowej
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Ból pęcherza moczowego
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Krwotok maciczny
	Niezbyt często	Brak menstruacji, nieregularne miesiączki
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zmęczenie, obrzęk obwodowy
	Niezbyt często	Głód, gorączka
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie luki anionowej, zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie stężenia witaminy D
	Niezbyt często	Wzrost stężenia potasu we krwi, wzrost stężenia triglicerydów we krwi, nieprawidłowy zapis elektrokardiogramu, wzrost stężenia lipoprotein o niskiej gęstości, wydłużony czas protrombinowy, wzrost liczby białych krwinek, wzrost

	masy ciała, zmniejszenie masy ciała
--	-------------------------------------

Dzieci i młodzież

Działania niepożądane podczas długotrwałego leczenia glicerolu fenylomaślanem obserwowane częściej u dzieci niż u osób dorosłych to ból w nadbrzuszu (3 z 49 dzieci [6,1%] w porównaniu z 1 z 51 [2,0%] pacjentów dorosłych) i zwiększenie luki anionowej (2 z 49 dzieci [4,1%] w porównaniu z 0 na 51 pacjentów dorosłych [0%]).

W dodatkowym, długoterminowym (24 miesiące), niekontrolowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badania klinicznym bezpieczeństwo produktu leczniczego RAVICTI oceniono u 16 pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego w wieku poniżej 2 miesięcy oraz u 10 dzieci z zaburzeniami cyklu mocznikowego w wieku od 2 miesięcy do poniżej 2 lat. Mediana czasu ekspozycji na lek wynosiła 10 miesięcy (zakres od 2 do 20 miesięcy), a mediana czasu ekspozycji na lek u pacjentów w wieku od 2 miesięcy do poniżej 2 lat wynosiła 9 miesięcy (zakres od 0,2 do 20,3 miesiąca). Działania niepożądane produktu leczniczego podsumowano poniżej.

Tabela 2. Zestawienie działań niepożądanych u pacjentów w wieku poniżej 2 miesięcy

Klasyfikacja układów i narządów Preferowany termin	Łącznie (N=16)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	2 (12,5%)
Niedokrwistość,	1 (6,3%)
Nadpłytkowość	1 (6,3%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1 (6,3%)
Zmniejszenie łaknienia	1 (6,3%)
Zaburzenia żołądka i jelit	3 (18,8%)
Biegunka,	2 (12,5%)
Zaparcia	1 (6,3%)
Wzdęcia	1 (6,3%)
Choroba refluksowa przełyku	1 (6,3%)
Badania diagnostyczne	4 (25%)
Zmniejszenie stężenia aminokwasów	1 (6,3%)
Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	1 (6,3%)
Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	1 (6,3%)
Zwiększenie aktywności aminotransferaz	1 (6,3%)

Tabela 3. Zestawienie działań niepożądanych u pacjentów w wieku od 2 miesięcy do poniżej 2 lat

Klasyfikacja układów i narządów Preferowany termin	Łącznie (N=10)
Zaburzenia żołądka i jelit	2 (20%)
Zaparcia	1 (10%)
Biegunka	1 (10%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2 (20%)
Wyprysk	1 (10%)
Podłużne bruzdy na paznokciach	1 (10%)
Wysypka	1 (10%)

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w Załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Kwas fenylooctowy, aktywny metabolit glicerolu fenylomaślanu, może być odpowiedzialny za pojawienie się objawów przedmiotowych i podmiotowych neurotoksyczności (patrz punkt 4.4) i może kumulować się u pacjentów, którzy przedawkują produkt. W przypadku przedawkowania należy przerwać podawanie produktu leczniczego i rozpocząć monitorowanie pacjenta w poszukiwaniu ewentualnych objawów przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki działające na przewod pokarmowy i metabolizm, różne leki działające na przewod pokarmowy i metabolizm; kod ATC: A16AX09

Mechanizm działania

Glicerolu fenylomaślan jest produktem leczniczym wiążącym azot. Jest to trigliceryd zawierający 3 cząsteczki kwasu 4-fenylomaślowego związane ze szkieletem glicerolu.

Zaburzenia cyklu mocznikowego to dziedziczne niedobory enzymów lub transporterów niezbędnych do syntezy mocznika z amoniaku (NH_3 , NH_4^+). Brak tych enzymów lub transporterów powoduje nagromadzenie się we krwi i mózgu pacjentów amoniaku w toksycznym stężeniu. Glicerolu fenylomaślan jest hydrolizowany przez lipazy trzustkowe, co skutkuje wytworzeniem kwasu 4-fenylomaślowego, który jest przekształcany poprzez beta-utlenianie do kwasu fenylooctowego, aktywnego fragmentu cząsteczki glicerolu fenylomaślanu. Kwas fenylooctowy jest sprzęgany z glutaminą (która zawiera 2 atomy azotu) poprzez acetylację w wątrobie i nerkach, tworząc fenyloacetyloglutaminę, która jest wydalana przez nerki. Z molarnego punktu widzenia, fenyloacetyloglutamina, podobnie jak mocznik, zawiera 2 mole azotu i stanowi alternatywny nośnik do wydalania nadmiaru azotu.

Działanie farmakodynamiczne

Działanie farmakologiczne

W zbiorczej analizie wyników badań klinicznych, w których pacjentom wcześniej stosującym sodu fenylomaślan zaczęto podawać glicerolu fenylomaślan, wartość AUC w czasie 0–24 godziny dla amoniaku podczas leczenia glicerolu fenylomaślanem i sodu fenylomaślanem wynosiła odpowiednio 774,11 i 991,19 [(mikromoli/l) *godzinę] (n = 80, stosunek średnich geometrycznych 0,84, 95% przedziały ufności 0,740; 0,949).

Elektrofizjologia serca

Wpływ podania wielokrotnych dawek glicerolu fenylomaślanu o wysokości 13,2 g/dobę i 19,8 g/dobę (około 69% i 104% maksymalnej zalecanej dawki dobowej) na skorygowany odstęp QT (QTc) oceniano w randomizowanym, kontrolowanym placebo i z kontrolą aktywną (moksyflokscyna w dawce 400 mg), obejmującym cztery grupy leczenia skrzyżowanym badaniu klinicznym u 57 zdrowych ochotników. Górna granica jednostronnego 95% przedziału ufności dla najdłuższego wyjściowego odstępu QTc wywołanego przez placebo, w oparciu o indywidualną metodę korekty (QTcI), wynosiła dla glicerolu fenylomaślanu poniżej 10 ms, co dowodzi, że glicerolu fenylomaślan nie wpływał na wydłużenie odstępu QT/QTc. Czułość testu została potwierdzona poprzez znaczące wydłużenie odstępu QTc po podaniu moksyflokscyny jako kontroli pozytywnej.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badania kliniczne u dorosłych pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego

Czterotygodniowe zaślepienie skrzyżowane badanie non-inferiority, z kontrolą aktywną (Badanie 1)

Randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane substancją czynną, krzyżowe badanie kliniczne nad równoważnością leczenia (Badanie 1) dotyczyło porównania równoważnych dawek glicerolu fenylomaślanu do sodu fenylomaślanu podczas 24-godzinnej kontroli stężenia amoniaku we krwi żyłnej u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, którzy przed włączeniem do badania stosowali sodu fenylomaślan w celu kontroli zaburzeń cyklu mocznikowego. Do badania włączono pacjentów z rozpoznaniem zaburzeń cyklu mocznikowego obejmujących niedobór syntazy karbamoilofosforanowej I, karbamoilotransferazy ornitynowej lub syntetazy argininobursztynianowej, potwierdzonych w badaniach enzymatycznych, biochemicznych lub genetycznych. Przy włączeniu do badania pacjenci nie mogli wykazywać klinicznych objawów hiperamonemii i nie mogli przyjmować produktów leczniczych podwyższających stężenie amoniaku (np. walproinian), powodujących wzrost katabolizmu białek (np. kortykosteroidy) lub istotnie wpływających na klirens nerkowy (np. probenecyd).

Glicerolu fenylomaślan okazał się być równoważny do sodu fenylomaślanu pod względem wartości AUC dla amoniaku w czasie 24 godzin. Do tej analizy włączono 44 pacjentów. Średnia wartość AUC w czasie 24 godzin dla stężenia amoniaku we krwi żyłnej podczas dawkowania w stanie równowagi wynosiła odpowiednio 866 mikromoli/l* na godzinę i 977 mikromoli/l* na godzinę dla glicerolu fenylomaślanu i sodu fenylomaślanu (n = 44, stosunek średniej geometrycznej 0,91, 95% przedział ufności 0,799; 1,034).

Zgodnie ze stężeniem amoniaku w osoczu, stężenie glutaminy we krwi było niższe w trakcie leczenia glicerolu fenylomaślanem w porównaniu do leczenia sodu fenylomaślanem w każdej grupie leczenia w ramach skrzyżowanego badania klinicznego (zmniejszenie o $44,3 \pm 154,43$ mikromoli/l po glicerolu fenylomaślanie w porównaniu do sodu fenylomaślanu; p = 0,064 w sparowanym teście t, p = 0,048 w teście Wilcoxa dla par obserwacji).

Prowadzone metodą otwartej próby badanie dodatkowe bez grupy kontrolnej u osób dorosłych
Długoterminowe (12-miesięcy) badanie, prowadzone metodą otwartej próby, bez grupy kontrolnej, (Badanie 2) zostało przeprowadzone w celu oceny miesięcznej kontroli stężenia amoniaku i wystąpienia przełomu hiperamonemicznego w okresie 12 miesięcy. Łącznie 51 dorosłych pacjentów z niedoborem syntazy karbamoilofosforanowej I, karbamoilotransferazy ornitynowej, syntetazy argininobursztynianowej, liazy argininobursztynianowej, arginazy i zespołem HHH zostało włączonych do badania klinicznego i wszystkim z wyjątkiem 6 uczestników podawano glicerolu fenylomaślan w dawce odpowiadającej dawce przyjmowanego wcześniej sodu fenylomaślanu. Stężenie amoniaku we krwi żyłnej monitorowano raz w miesiącu. Wyniki oznaczenia średniego stężenia amoniaku we krwi żyłnej na czczo u osób dorosłych w Badaniu 2 mieściły się w granicach normy podczas długotrwałego leczenia glicerolu fenylomaślanem (w zakresie: 6-30 mikromoli/l). Wśród 51 pacjentów biorących udział w Badaniu 2, 7 pacjentów (14%) zgłosiło całkowitą liczbę 10 przełomów hiperamonemicznych w czasie terapii glicerolu fenylomaślanem w porównaniu do całkowitej liczby 15 przełomów w czasie 12 miesięcznego okresu przed włączeniem do badania klinicznego, kiedy byli poddawani leczeniu sodu fenylomaślanem.

Dzieci i młodzież

Badania kliniczne u dzieci z zaburzeniami cyklu mocznikowego

Skuteczność leczenia glicerolu fenylomaślanem u dzieci w wieku od 2 miesięcy do 17 lat z niedoborem karbamoilotransferazy ornitynowej, syntetazy argininobursztynianowej, liazy argininobursztynianowej i arginazy oceniano w 2 badaniach klinicznych o ustalonej sekwencji badawczej, prowadzonych metodą otwartej próby, oceniających równoważność leczenia odpowiadającą dawką glicerolu fenylomaślanu w porównaniu do sodu fenylomaślanu (Badania 3 i 4). Badanie 3 trwało 14 dni a Badanie 4 – 10 dni.

Glicerolu fenylomaślan okazał się równoważny z sodu fenylomaślanem w zakresie kontrolowania stężenia amoniaku w trakcie trwania obu tych badań klinicznych przeprowadzanych z udziałem dzieci i młodzieży. W zbiorczej analizie badań krótkoterminowych u dzieci (Badanie 3 i Badania 4) stężenie amoniaku w osoczu było istotnie niższe po rozpoczęciu leczenia glicerolu fenylomaślanem; wartość AUC dla amoniaku w przedziale_{0-24 godzin} wynosiła odpowiednio 626,79 i 871,72

(mikromole/l)*godzinę w trakcie leczenia glicerolu fenylomaślanem i sodu fenylomaślanem (n = 26, stosunek średnich geometrycznych 0,79, 95% przedział ufności 0,647; 0,955).

Średnie stężenie glutaminy we krwi również nie było istotnie niższe po leczeniu glicerolu fenylomaślanem w porównaniu do leczenia sodu fenylomaślanem i wyniosło $-45,2 \pm 142,94$ mikromoli/l (p = 0,135 w sparowanym teście t, p = 0,114 w teście Wilcoxa dla par obserwacji).

Badania dodatkowe prowadzone metodą otwartej próby, bez grupy kontrolnej, u dzieci

Przeprowadzono 3 długoterminowe (12-miesięczne), niekontrolowane, prowadzone metodą otwartej próby badania w celu oceny miesięcznej kontroli stężenia amoniaku i wystąpienia przełomu hiperamonemicznego w okresie 12 miesięcy (Badanie 2, które obejmowało również włączone do badania osoby dorosłe i kontynuacja Badań 3 i 4) Łącznie 49 dzieci w wieku od 2 miesięcy do 17 lat z niedoborem karbamoylotransferazy ornitynowej, syntetazy argininobursztynianowej, liazy argininobursztynianowej i arginazy zostało włączonych do badania klinicznego i wszystkie dzieci poza 1, którym podano glicerolu fenylomaślan, przyjmowały wcześniej sodu fenylomaślan. Podczas długotrwałego leczenia glicerolu fenylomaślanem wyniki oznaczenia stężenia amoniaku we krwi żyłnej na czczo u osób dorosłych mieściły się w granicach normy (w zakresie: 17–25 mikromoli/l). Spośród 49 dzieci, które uczestniczyły w tych badaniach kontynuacyjnych, 12 pacjentów (25%) zgłosiło całkowitą liczbę 17 przełomów hiperamonemicznych podczas leczenia glicerolu fenylomaślanem w porównaniu do 38 przełomów hiperamonemicznych u 21 pacjentów (43%) w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania klinicznego, w czasie leczenia sodu fenylomaślanem.

Przeprowadzono otwarte, długookresowe badanie (Badanie 5) by ocenić kontrolę stężenia amoniaku u dzieci i młodzieży z zaburzeniami cyklu mocznikowego. Do badania włączono całkowitą liczbę 45 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 1 do 17 lat z zaburzeniami cyklu mocznikowego, którzy ukończyli Badanie 2 oraz kontynuację dotyczącą bezpieczeństwa Badań 3 i 4. Czas trwania uczestnictwa w badaniu wynosił od 0,2 do 5,9 roku. Stężenie amoniaku we krwi żyłnej monitorowano przynajmniej co 6 miesięcy. Średnie wartości stężenia amoniaku we krwi żyłnej u dzieci i młodzieży w Badaniu 5 mieściły się w granicach normy podczas długotrwałego (24 miesiące) leczenia glicerolu fenylomaślanem (zakres: 15-25 mikromoli/l). Spośród 45 dzieci i młodzieży biorących udział w leczeniu glicerolu fenylomaślanem prowadzonym metodą otwartą, 11 pacjentów (24%) zgłosiło całkowitą liczbę 22 przełomów hiperamonemicznych.

W dodatkowym, długoterminowym (24 miesiące), niekontrolowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu klinicznym bezpieczeństwo produktu leczniczego RAVICTI oceniono u 16 pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego w wieku poniżej 2 miesięcy oraz u 10 dzieci z zaburzeniami cyklu mocznikowego w wieku od 2 miesięcy do poniżej 2 lat.

Badanie u dzieci w wieku poniżej 2 miesięcy

W długoterminowym (24 miesiące), niekontrolowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu wzięło udział łącznie 16 dzieci z zaburzeniami cyklu mocznikowego w wieku poniżej 2 miesięcy, z których 10 zmieniło leczenie z sodu fenylomaślanu na produkt leczniczy RAVICTI. Trzech pacjentów nie było wcześniej leczonych, a u trzech innych pacjentów stopniowo odstawiano podawany dożylnie sodu benzoetan i sodu feniloctan, włączając produkt leczniczy RAVICTI. Wszyscy pacjenci pomyślnie zmienili leczenie na produkt leczniczy RAVICTI w ciągu 3 dni, gdzie pomyślną zmianę leczenia definiowano jako brak objawów przedmiotowych i podmiotowych hiperamonemii oraz wartość stężenia amoniaku we krwi żyłnej poniżej 100 mikromoli/l. Podczas długotrwałego leczenia glicerolu fenylomaślanem średnie znormalizowane wartości stężenia amoniaku we krwi żyłnej u dzieci w wieku poniżej 2 miesięcy mieściły się w granicach normy (w zakresie: od 35 do 94 mikromoli/l).

Hiperamonemię zgłaszano u 5 (50%) uczestników w wieku poniżej 1 miesiąca (wszystkie przypadki o ciężkim nasileniu, ale nie prowadzące do zgonu) oraz u 1 uczestnika (16,7%) w wieku od 1 do 2 miesięcy (o nasileniu, które nie było ciężkie), co jest zgodne z tym, że podtypy choroby o cięższym przebiegu rozpoznawane są w okresie noworodkowym. U 4 z 5 uczestników w wieku poniżej 1 miesiąca możliwe czynniki ryzyka obejmowały czynniki zakaźne, przełom hiperamonemiczny w punkcie początkowym oraz pominięcie dawki. U pozostałych 2 uczestników (1 w wieku poniżej

1 miesiąca, 1 w wieku od 1 do 2 miesięcy) nie zgłaszano żadnych czynników wywołujących ani pominięcia dawki. Modyfikacji dawki dokonano u 3 uczestników w wieku poniżej 1 miesiąca.

Badanie u dzieci w wieku od 2 miesięcy do poniżej 2 lat

W długoterminowym (24 miesiące), niekontrolowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu wzięło udział łącznie 10 dzieci z zaburzeniami cyklu mocznikowego w wieku od 2 miesięcy do poniżej 2 lat, z których 6 zmieniło leczenie z sodu fenylomasłanu na produkt leczniczy RAVICTI a 1 z sodu fenylomasłanu i sodu benzoesanu. Dwóch pacjentów nie było wcześniej leczonych, a u jednego pacjenta stopniowo odstawiano podawany dożylnie sodu benzoesan i sodu fenyllooctan, włączając produkt leczniczy RAVICTI.

Dziwiewięciu pacjentów pomyślnie zmieniło leczenie na produkt leczniczy RAVICTI w ciągu 4 dni, po których następowała 3-dniowa obserwacja, co trwało łącznie 7 dni, a pomyślną zmianę leczenia definiowano jako brak objawów przedmiotowych i podmiotowych hiperamonemii oraz wartość stężenia amoniaku w krwi żyłnej poniżej 100 mikromoli/l. U jednego pacjenta w 3. dniu dawkowania rozwinęła się hiperamonemia i wystąpiły powikłania chirurgiczne (perforacja jelita i zapalenie otrzewnej), po czym w 4. dniu wprowadzono zgłębnik do jelita czczego. U tego pacjenta w 6. dniu wystąpił przełom hiperamonemiczny, po czym zmarł on z powodu posocznicy wtórnej do zapalenia otrzewnej, niezwiązanej ze stosowaniem produktu leczniczego. U dwóch pacjentów w dniu 7 wartość stężenia amoniaku wynosiła odpowiednio 150 mikromoli/l i 111 mikromoli/l, mimo to u żadnego z nich nie występowały objawy podmiotowe ani przedmiotowe hiperamonemii.

U trzech pacjentów zgłoszono łącznie 7 przełomów hiperamonemicznych definiowanych jako występowanie objawów przedmiotowych i podmiotowych typowych dla hiperamonemii (takich jak częste wymioty, nudności, ból głowy, letarg, rozdrażnienie, agresja i (lub) senność) związanych z dużym stężeniem amoniaku w krwi żyłnej i wymagających interwencji medycznej. Przełomy hiperamonemiczne były poprzedzone wymiotami, zakażeniem górnych dróg oddechowych, zapaleniem żołądka i jelit, zmniejszeniem liczby przyjmowanych kalorii lub nie były poprzedzone żadnym zidentyfikowanym zdarzeniem (3 zdarzenia). U jednego pacjenta zaobserwowano jednokrotnie stężenie amoniaku w krwi żyłnej przekraczające 100 mikromoli/l, które nie wiązało się z przełomem hiperamonemicznym.

Działania niepożądane produktu leczniczego podsumowano w punkcie 4.8.

Mało prawdopodobne jest odwrócenie istniejących wcześniej zaburzeń neurologicznych w wyniku leczenia, a u niektórych pacjentów może nadal postępować pogorszenie stanu neurologicznego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Produkt leczniczy RAVICTI jest pro-lekiem kwasu 4-fenylomasłowego. Po podaniu doustnym kwas 4-fenylomasłowy jest uwalniany ze szkieletu glicerolu w przewodzie pokarmowym przez lipazy trzustkowe. Kwas 4-fenylomasłowy uwolniony z glicerolu fenylomasłanu ulega dalszej przemianie do kwasu fenyllooctowego w wyniku β -oksydacji.

Średni czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia kwasu 4-fenylomasłowego, kwasu fenyllooctowego i fenylloacetyloglutaminy w osoczu u zdrowych dorosłych osób, które otrzymały glicerolu fenylomasłan na czczo w dawce 2,9 ml/m² wynosił odpowiednio 2, 4 i 4 godziny. U 15 z 22 uczestników stężenie kwasu 4-fenylomasłowego w osoczu było wykrywalne już po pojedynczym podaniu glicerolu fenylomasłanu (po 15 minutach od podania dawki). Średnie maksymalne stężenie (C_{max}) kwasu 4-fenylomasłowego, kwasu fenyllooctowego i fenylloacetyloglutaminy wynosiło odpowiednio 37,0 mikrogramów/ml, 14,9 mikrogramów/ml, i 30,2 mikrogramów/ml. W osoczu zdrowych uczestników nie wykryto niezmienionego glicerolu fenylomasłanu.

U zdrowych uczestników ekspozycja ogólnoustrojowa na kwas fenyllooctowy, kwas 4-fenylomasłowy i fenylloacetyloglutaminę wzrastała w sposób zależny od dawki. Po podawaniu 4 ml glicerolu

fenyloasmałanu przez 3 kolejne dni (3 razy na dobę) średnia wartość C_{max} i AUC wynosiła odpowiednio 66 mikrogramów/ml i 930 mikrogramów•godzinę/ml dla kwasu 4-fenyloasmałowego i 28 mikrogramów/ml i 942 mikrogramy•godzinę/ml dla kwasu fenylooctowego. W tym samym badaniu, po podawaniu 6 ml glicerolu fenyloasmałanu przez 3 dni (3 razy na dobę) średnia wartość C_{max} i AUC wynosiła odpowiednio 100 mikrogramów/ml i 1 400 mikrogramów•godzinę/ml dla kwasu 4-fenyloasmałowego oraz 65 mikrogramów/ml i 2 064 mikrogramy•godzinę/ml dla kwasu fenylooctowego.

U dorosłych pacjentów z zaburzeniami cyklu moczniowego, którzy otrzymywali wielokrotne dawki glicerolu fenyloasmałanu, maksymalne stężenie kwasu 4-fenyloasmałowego, kwasu fenylooctowego i fenyloacetylglutaminy w osoczu w stanie równowagi ($C_{max ss}$) zostało osiągnięte odpowiednio po 8, 12 i 10 godzinach od podania pierwszej dawki danego dnia. W osoczu pacjentów z zaburzeniami cyklu moczniowego nie wykryto niezmienionego glicerolu fenyloasmałanu.

Populacyjny model farmakokinetyczny i symulacje dawkowania wskazują, że kwas 4-fenyloasmałowy przechodzi do krwiobiegu o około 70–75% wolniej, gdy zostanie podany doustnie jako glicerolu fenyloasmałan, w porównaniu z sodu fenyloasmałanem i dodatkowo wskazują, że powierzchnia ciała jest najbardziej istotną zmienną towarzyszącą, wyjaśniającą zmienność klirensu fenylooctanu.

Dystrybucja

Wyniki badań in vitro dotyczące zakresu wiązania się metabolitów znakowanych C14 do białek ludzkiego osocza wynosiły 80,6% i 98,0% dla kwasu 4-fenyloasmałowego (w przedziale 1–250 mikrogramów/ml) oraz 37,1% do 65,6% w przypadku kwasu fenylooctowego (w przedziale 5–500 mikrogramów/ml). Wiązanie fenyloacetylglutaminy z białkami było na poziomie 7% do 12% i nie odnotowano wpływu związanego ze stężeniem.

Metabolizm

Po podaniu doustnym lipazy trzustkowej hydrolizują glicerolu fenyloasmałan co powoduje uwolnienie kwasu 4-fenyloasmałowego. Kwas 4-fenyloasmałowy ulega β -oksydacji do kwasu fenylooctowego, który jest sprzęgany z glutaminą w wątrobie i nerkach przez enzym fenyloacetylo-CoA: L-glutamino-N-acetyltransferaza, co powoduje utworzenie fenyloacetylglutaminy. Fenyloacetylglutamina jest następnie wydalana z moczem.

Nasycenie reakcji sprzęgania kwasu fenylooctowego i glutaminy, w wyniku której powstaje fenyloacetylglutamina, wydaje się wynikać ze zwiększania się stosunku stężenia kwasu fenylooctowego do stężenia fenyloacetylglutaminy w osoczu wraz ze wzrostem dawki i wzrastającym nasileniem zaburzenia czynności wątroby.

U zdrowych uczestników, po podaniu 4 ml, 6 ml i 9 ml 3 razy na dobę przez 3 dni stosunek średniej wartości AUC w przedziale 0–23 godzin dla kwasu fenylooctowego do fenyloacetylglutaminy wynosił odpowiednio 1; 1,25, i 1,6. W innym badaniu, przeprowadzonym z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (klasa B i C według skali Childa-Pugha), stosunek średniej wartości dla kwasu fenylooctowego do fenyloacetylglutaminy wśród wszystkich pacjentów, którym podawano 6 ml i 9 ml dwa razy na dobę, mieścił się w przedziale od 0,96 do 1,28, a dla pacjentów, którym podawano 9 ml dwa razy na dobę w przedziale od 1,18 do 3,19.

W badaniach *in vitro* specyficzna aktywność lipaz w stosunku do glicerolu fenyloasmałanu została odnotowana w następującej kolejności malejącej: lipaza trzustkowa triglicerydów, lipaza estrów kwasów karboksylowych i zbliżone do ludzkiej lipazy trzustkowej białko 2. Ponadto, w badaniach *in vitro* glicerolu fenyloasmałan był hydrolizowany przez esterazy znajdujące się w ludzkim osoczu. W tych badaniach *in vitro* pełne zaniknięcie glicerolu fenyloasmałanu nie powodowało wytworzenia równoważnej molowo ilości kwasu 4-fenyloasmałowego, co wskazuje na tworzenie się metabolitów będących mono- lub dwuestrami. Jednakże, tworzenie mono- i dwuestrów nie było badane u ludzi.

Eliminacja

Średni odsetek podanego kwasu 4-fenylomasłowego wyeliminowanego w postaci fenyloacetyloglutaminy wynosił około 68,9% (17,2) u dorosłych i 66,4% (23,9) u dzieci i młodzieży z zaburzeniami cyklu mocznikowego w stanie równowagi. Fenylooctan i kwas 4-fenylomasłowy stanowią niewielki odsetek metabolitów wydalanych z moczem, każdy z nich stanowi mniej niż 1% podanej dawki kwasu 4-fenylomasłowego.

Populacje szczególne

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z klinicznie niewyrównaną marskością wątroby i encefalopatią wątrobową (klasa B i C według skali Childa-Pugha), oznaczona średnia wartość C_{max} dla kwasu fenylooctowego wynosiła 144 mikrogramy/ml (zakres: 14–358 mikrogramów/ml) po codziennym podawaniu 6 ml glicerolu fenyloasmałanu dwa razy na dobę, a średnia wartość C_{max} dla kwasu fenylooctowego wynosiła 292 mikrogramów/ml (zakres: 57–655 mikrogramów/ml) po codziennym podawaniu 9 ml glicerolu fenyloasmałanu dwa razy na dobę. Stosunek średnich wartości dla kwasu fenylooctowego do fenyloacetyloglutaminy u wszystkich pacjentów, którym podawano 6 ml dwa razy na dobę mieścił się w zakresie od 0,96 do 1,28, a u pacjentów, którym podawano 9 ml dwa razy na dobę, w zakresie od 1,18–3,19. Po podaniu wielokrotnym stężenie kwasu fenylooctowego było wyższe niż 200 mikrogramów/l i było związane z wartością stosunku stężenia kwasu fenylooctowego do fenyloacetyloglutaminy w osoczu wyższą niż 2,5.

Wyniki te analizowane łącznie wskazują, że przemiana kwasu fenylooctowego do fenyloacetyloglutaminy może być zaburzona u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz że stosunek stężenia kwasu fenylooctowego do fenyloacetyloglutaminy w osoczu powyżej 2,5 pozwala wskazać pacjentów ze zwiększonym ryzykiem występowania podwyższonego stężenia kwasu fenylooctowego.

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano farmakokinetyki glicerolu fenyloasmałanu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym ze schyłkową niewydolnością nerek (SNN) lub u pacjentów poddawanych hemodializie.

Płeć

U zdrowych dorosłych ochotników wykryto wpływ płci na farmakokinetykę wszystkich metabolitów, przy czym po podaniu takiej samej dawki u kobiet obserwowano zazwyczaj wyższe stężenia wszystkich metabolitów w osoczu niż u mężczyzn. U zdrowych ochotniczek oznaczona średnia wartość C_{max} dla kwasu fenylooctowego było odpowiednio o 51% i 120% wyższa niż u ochotników płci męskiej po podawaniu 4 ml i 6 ml 3 razy na dobę przez 3 dni. Znormalizowana dla podawanej dawki kwasu fenylooctowego średnia wartość AUC w czasie 0–23 godzin była o 108% wyższa u kobiet niż u mężczyzn. Jednakże dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego musi być dobierane indywidualnie w oparciu o swoje wymagania metaboliczne i aktywność resztkową enzymów u danego pacjenta, niezależnie od płci.

Dzieci i młodzież

Populacyjny model farmakokinetyczny i symulacje dawkowania wskazują, że powierzchnia ciała jest najbardziej istotną współzmienną towarzyszącą wyjaśniającą zmienność klirensu kwasu fenylooctowego. Klirens kwasu fenylooctowego wynosił odpowiednio 7,1 l/godzinę, 10,9 l/godzinę, 16,4 l/godzinę i 24,4 l/godzinę dla pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego w wieku poniżej 2 lat, od 3 do 5 lat, od 6 do 11 lat oraz od 12 do 17 lat. U 16 dzieci z zaburzeniami cyklu mocznikowego w wieku poniżej 2 miesięcy klirens kwasu fenylooctowego wynosił 3,8 l/godzinę. U 7 dzieci w wieku od 2 miesięcy do poniżej 2 lat, które otrzymywały produkt leczniczy RAVICTI przez okres do 12 miesięcy, stężenie kwasu fenylooctowego, kwasu 4-fenylomasłowego i fenyloacetyloglutaminy nie wzrosło w okresie leczenia, a ogólna wartość średniego stężenia kwasu fenylooctowego, kwasu 4-fenylomasłowego i fenyloacetyloglutaminy u tych pacjentów była podobna do tych obserwowanych u dzieci w starszych grupach wiekowych.

Stosunek średniego maksymalnego stężenia kwasu fenylooctowego do średniego maksymalnego stężenia fenyloacetyloglutaminy u pacjentów z zaburzeniami cyklu moczniowego w wieku od urodzenia do poniżej 2 miesięcy był większy (średnia: 1,65; zakres od 0,14 do 7,07) niż u pacjentów z zaburzeniami cyklu moczniowego w wieku od 2 miesięcy do poniżej 2 lat (średnia 0,59; zakres od 0,17 do 1,21). Nie obserwowano toksycznego działania kwasu fenylooctowego u uczestników w wieku poniżej 2 miesięcy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz genotoksyczności nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Potencjał rakotwórczy

W badaniu przeprowadzonym na szczurach podawanie glicerolu fenylomasłanu w dawce od 4,7 do 8,4-krotności dawki dla dorosłych pacjentów (6,87 ml/m²/dobę na podstawie połączonych wartości AUC dla kwasu 4-fenylomasłowego i kwasu fenylooctowego) spowodowało statystycznie istotny wzrost częstości występowania gruczolaka i raka komórek pęcherzykowych trzustki i współwystępowania gruczolaka z rakiem u samców i samic. Częstość występowania następujących nowotworów była również wyższa u samic szczurów: gruczolak i rak pęcherzykowy tarczycy, współwystępowanie raka i gruczolaka, współwystępowanie raka i gruczolaka kory nadnerczy, nerwiak szyjki macicy, polipy podścieliska endometrium macicy, współwystępowanie polipów lub mięsaka.

Glicerolu fenylomasłan nie wykazywał działania rakotwórczego w dawce do 1 000 mg/kg/dobę w czasie 26-tygodniowego badania przeprowadzonego na myszach.

Glicerolu fenylomasłan został przebadany w szeregu badań genotoksyczności, przeprowadzanych zarówno *in vivo*, jak i *in vitro*, i w żadnym z nich nie zaobserwowano działania genotoksycznego.

Zaburzenia płodności

Glicerolu fenylomasłan nie wpływał na płodność ani układ rozrodczy u samców i samic szczurów przy ekspozycji na poziomie ekspozycji klinicznej, jednakże przy podaniu doustnych dawek będących w przybliżeniu siedmiokrotnością dawki zalecanej dla pacjentów dorosłych, zaobserwowano toksyczny wpływ zarówno na samice jak i na samce oraz zwiększoną liczbę zarodków niezdolnych do życia.

Badania rozwojowe

Doustne podawanie glicerolu fenylomasłanu w okresie organogenezy u szczurów i królików nie miało wpływu na rozwój zarodka i płodu po podaniu odpowiednio 2,7 i 1,9-krotności dawki dla dorosłych pacjentów. Jednakże w badaniu przeprowadzonym na szczurach, na podstawie połączonych wartości AUC dla kwasu 4-fenylomasłowego i kwasu fenylooctowego zaobserwowano toksyczny wpływ na samice i niekorzystny wpływ na rozwój zarodka i płodu, w tym zmniejszenie masy ciała płodów i występowanie zespołu żebra szyjnego, po podaniu dawki będącej w przybliżeniu sześciokrotnością dawki dla dorosłych pacjentów. Po doustnym podaniu substancji ciężarnym szczurom, w okresie organogenezy i laktacji nie zaobserwowano u szczurów zaburzeń rozwojowych w ciągu 92 dni po porodzie.

Badanie na młodych zwierzętach

W badaniu na niedojrzałych szczurach, u których dzienną dawkę podano 2. dnia po porodzie, przez okres krycia i ciąży po zakończeniu dojrzewania, zaobserwowano, że spadek masy ciała był zależny od dawki zarówno u samców, jak i samic, wynosząc odpowiednio do 16% i 12%. Płodność (liczba ciężarnych samic szczurów) zmniejszyła się o 25% po podaniu dawki będącej 2,6-krotnością dawki dla osoby dorosłej. Zaobserwowano także embriotoksyczność (zwiększona resorpcja) i zmniejszenie liczebności miotu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nie zawiera.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po pierwszym otwarciu butelki produkt leczniczy musi zostać wykorzystany w ciągu 14 dni, a butelkę wraz z zawartością należy wyrzucić, nawet jeżeli nie będzie opróżniona.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczysta butelka ze szkła typu III, z zamknięciem z wbudowaną wkładką strzykawki z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci wykonanym z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE).

Każda butelka zawiera 25 ml płynu.

Wielkość opakowania: 1 butelka.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Zależnie od przepisanej wielkości dawki pacjentom należy doradzić zakupienie w aptece strzykawek doustnej ze znakiem CE, o odpowiedniej wielkości do dawkowania i kompatybilnych z wkładką strzykawki w butelce.

Każdego dnia należy wykorzystywać tylko jedną strzykawkę doustną. Nie należy płukać pomiędzy podawaniem kolejnych dawek strzykawki doustnej, ponieważ obecność wody powoduje degradację fenylomaślanu glicerolu. Po przyjęciu ostatniej dawki w danym dniu strzykawkę doustną należy wyrzucić.

Wykazano zgodność chemiczną między glicerolu fenylomaślanem a silikonem medycznym, z którego wykonywane są sondy nosowo-żołądkowe, gastrostomijne i nosowo-jelitowe. Badania *in vitro* oceniające procent odzysku całkowitej dawki podanej przez sondę nosowo-żołądkową lub

gastrostomijną wykazały, że odsetek odzyskania dawki wynosi powyżej 99% dla dawki większej niż 1 ml i około 70% dla dawki 0,5 ml. W związku z tym, zalecane jest, aby sondy nosowo-żołądkowe, nosowo-jelitowe lub gastrostomijne wykorzystywać tylko do podawania dawek 1 ml i więcej. Jeśli istnieje potrzeba, aby poprzez sondę nosowo-żołądkową, nosowo-jelitową lub gastrostomijną podać dawkę 0,5 ml lub mniejszą, należy uwzględnić niski odzysk leku przy podawaniu takiej dawki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Sztokholm
Szwecja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1062/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 listopada 2015 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25/08/2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego (wytwórców odpowiedzialnych) za zwolnienie serii

Unimedica AB
Storjordenvägen 2
SE-864 31 Matfors
Szwecja

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francja

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. *Periodic safety update reports, PSURs*)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów leczniczych są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*)**

Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

RAVICTI 1,1 g/ml płyn doustny
glicerolu fenylomaślan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy mililitr zawiera 1,1 g glicerolu fenylomaślanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Płyn doustny
butelka 25 ml

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne lub do przewodu pokarmowego.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)
Zużyć w ciągu 14 dni od otwarcia.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Szwecja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1062/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

RAVICTI

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**OZNAKOWANIE BUTELKI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

RAVICTI 1,1 g/ml płyn doustny
glicerolu fenylomaślan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy mililitr zawiera 1,1 g glicerolu fenylomaślanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Płyn doustny
25 ml

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne lub do przewodu pokarmowego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP
Zużyć w ciągu 14 dni od otwarcia.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Szwecja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1062/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

RAVICTI 1,1 g/ml płyn doustny glicerolu fenylomaślan

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek RAVICTI i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku RAVICTI
3. Jak przyjmować lek RAVICTI
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek RAVICTI
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek RAVICTI i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną leku RAVICTI jest glicerolu fenylomaślan, który jest stosowany w leczeniu sześciu znanych zaburzeń cyklu mocznikowego u dorosłych i dzieci. Zaburzenia cyklu mocznikowego obejmują niedobory określonych enzymów wątrobowych, takich jak syntetaza karbamoilofosforanowa I (CPS), karbamoilotransferaza ornitynowa, syntetaza argininobursztynianowa, liaza argininobursztynianowa, arginaza I i związana z zespołem hiperamonemia-hiperornitynemia-homocytrulinemia (HHH) translokaza ornitynowa.

Lek RAVICTI należy łączyć z dietą o obniżonej zawartości białka, a w niektórych przypadkach dietą z suplementami takimi jak niezbędne aminokwasy (aganina, cytrulina, bezbiałkowe suplementy uzupełniające kalorie).

Informacje dotyczące zaburzeń cyklu mocznikowego

- W przypadku zaburzeń cyklu mocznikowego organizm nie jest w stanie usuwać azotu pochodzącego z białek przyjmowanych wraz z pożywieniem.
- Normalnie organizm zamienia nadmiarowy azot z białek w produkt odpadowy – amoniak. Następnie wątroba usuwa amoniak z organizmu w cyklu zwanym cyklem mocznikowym.
- W przypadku zaburzeń cyklu mocznikowego organizm nie jest w stanie wytwarzać wystarczającej ilości enzymów wątrobowych potrzebnych do usuwania nadmiaru azotu.
- Oznacza to, że amoniak gromadzi się w organizmie. Jeśli amoniak nie będzie usuwany z organizmu, może dojść do uszkodzenia mózgu, co może prowadzić do zaburzeń świadomości lub śpiączki.
- Zaburzenia cyklu mocznikowego są rzadkie.

Na czym polega działanie leku RAVICTI

Lek RAVICTI pomaga w usuwaniu zbędnego azotu z organizmu. Powoduje to zmniejszenie ilości amoniaku w organizmie.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku RAVICTI

Kiedy nie przyjmować leku RAVICTI:

- jeśli pacjent ma uczulenie na glicerolu fenylomaślan
- w przypadku ostrej hiperamonemii (wysokie stężenia amoniaku we krwi), która wymaga szybkiej interwencji medycznej (patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”)

W przypadku braku pewności co do występowania powyższych schorzeń, należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą przed rozpoczęciem przyjmowania leku RAVICTI.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku RAVICTI należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- jeśli występują zaburzenia nerek lub wątroby – ponieważ lek RAVICTI jest usuwany z organizmu przez nerki i wątrobę
- jeśli występują zaburzenia trzustki, żołądka lub jelit – organy te są odpowiedzialne za wchłanianie leku RAVICTI do organizmu.

W przypadku, gdy którakolwiek z powyższych sytuacji ma miejsce (lub gdy nie ma pewności), należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą przed przyjęciem leku RAVICTI.

W niektórych przypadkach, takich jak zakażenie lub okres po zabiegu chirurgicznym, ilość amoniaku w organizmie może wzrosnąć pomimo leczenia tym lekiem, co może skutkować uszkodzeniem mózgu (encefalopatia hiperamonemiczna).

W innych przypadkach ilość amoniaku we krwi szybko wzrasta. W tej sytuacji lek RAVICTI nie będzie w stanie powstrzymać zwiększania się stężenia amoniaku we krwi do niebezpiecznego stężenia.

Wysokie stężenie amoniaku prowadzi do nudności (mdłości), wymiotów lub uczucia dezorientacji.

W przypadku zaobserwowania któregoś z tych objawów należy porozumieć się z lekarzem lub udać się bezpośrednio do szpitala.

Konieczne będzie przeprowadzenie badań laboratoryjnych, aby lekarz mógł określić i utrzymać prawidłową dawkę dla pacjenta.

Lek RAVICTI a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o przyjmowaniu poniższych leków, których skuteczność może być zmniejszona podczas jednoczesnego stosowania leku RAVICTI.

W przypadku przyjmowania tych leków, konieczne może być wykonywanie regularnych badań krwi:

- midazolam i barbiturany – stosowane jako leki uspokajające, w leczeniu trudności ze snem i padaczki
- środki antykoncepcyjne

Ponadto należy poinformować lekarza w przypadku przyjmowania następujących leków, ponieważ mogą one zwiększyć ilość amoniaku w organizmie lub zmienić sposób działania leku RAVICTI:

- kortykosteroidy – stosowane w celu złagodzenia objawów stanu zapalnego
- walproinian – lek przeciwpadaczkowy
- haloperydol – stosowany w leczeniu niektórych zaburzeń psychicznych
- probenecyd – stosowany w leczeniu wysokiego stężenia kwasu moczowego we krwi, który może być przyczyną dny moczanowej (hiperurykemii)
- leki hamujące aktywność lipaz (takie jak oralistat) – wykorzystywane do leczenia otyłości
- lipaza w enzymatycznej terapii zastępczej trzustki

W przypadku, gdy którakolwiek z powyższych sytuacji ma miejsce (lub gdy nie ma pewności), należy skonsultować się z lekarzem przed rozpoczęciem przyjmowania leku RAVICTI.

Ciąża, antykoncepcja i karmienie piersią

- Jeśli pacjentka jest w ciąży, powinna powiedzieć o tym lekarzowi przed rozpoczęciem przyjmowania leku RAVICTI. W przypadku zajścia w ciążę w trakcie przyjmowania leku RAVICTI należy porozumieć się z lekarzem. Leku RAVICTI nie stosować w okresie ciąży, ponieważ nie można wykluczyć ryzyka dla nienarodzonego dziecka.
- Kobiety w wieku rozrodczym, muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji przez cały czas terapii lekiem RAVICTI. Należy omówić z lekarzem najlepszą metodę antykoncepcji.
- Należy poradzić się lekarza prowadzącego przed planowaniem karmienia piersią podczas przyjmowania leku RAVICTI. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać przyjmowanie leku RAVICTI, biorąc pod uwagę korzyści z leczenia dla matki i korzyści z karmienia piersią dla dziecka. Ponieważ lek RAVICTI może przenikać do mleka kobiecego, nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodka/niemowlęcia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek RAVICTI może wywierać znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W trakcie stosowania leku RAVICTI mogą wystąpić zawroty głowy lub ból głowy. W wypadku wystąpienia tych działań niepożądanych nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

3. Jak przyjmować lek RAVICTI

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Podczas przyjmowania leku RAVICTI należy stosować specjalną dietę ubogą w białka.

- Ta dieta zostanie przygotowana dla pacjenta przez lekarza i dietetyka.
- Należy dokładnie przestrzegać tej diety.
- Może być konieczne przyjmowanie przez pacjenta dodatkowych preparatów z aminokwasami.
- Jeśli pacjent nie otrzyma przeszczepu wątroby, będzie musiał przyjmować lek i przestrzegać diety do końca życia.

Jaką dawkę leku należy przyjmować

Lekarz zaleci, jaką dawkę leku RAVICTI należy przyjmować każdego dnia.

- Dawka dobową zależy od wzrostu i masy ciała pacjenta oraz od ilości białka w diecie i poziomu zaburzeń cyklu mocznicowego.
- Lekarz może zalecić stosowanie mniejszej dawki w przypadku zaburzeń wątroby lub nerek.
- Aby lekarz mógł określić właściwą dawkę, konieczne będą regularne badania krwi.
- Lekarz może zalecić przyjmowanie leku RAVICTI częściej niż 3 razy na dobę. U małych dzieci może to być 4 do 6 razy na dobę. Pomiędzy kolejnymi dawkami muszą upłynąć co najmniej 3 godziny.

Przyjmowanie tego leku

Lekarz prowadzący poinformuje, w jaki sposób należy przyjmować lek RAVICTI w postaci płynu doustnego. Można go przyjmować w następujący sposób:

- doustnie
- przez rurkę przechodzącą przez ścianę brzucha (jamy brzusznej) do żołądka – zwaną sondą gastrostomijną
- przez rurkę przechodzącą przez nos do żołądka – zwaną sondą nosowo-żołądkową

Lek RAVICTI należy przyjmować doustnie, chyba że lekarz prowadzący zalecił inaczej.

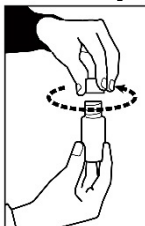
Lek RAVICTI a posiłki

Lek RAVICTI należy przyjmować wraz z posiłkiem lub bezpośrednio po posiłku. Małe dzieci powinny przyjmować lek w trakcie lub bezpośrednio po karmieniu.

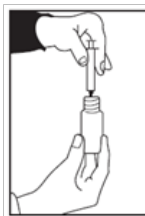
Odmierzanie dawki

- Do odmierzania dawki należy wykorzystać strzykawkę doustną.
- Pacjent powinien mieć butelkę leku RAVICTI oraz strzykawkę doustną do podawania odpowiedniej ilości leku RAVICTI.

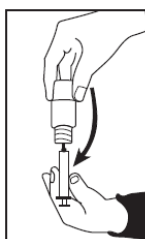
1. Otworzyć butelkę leku RAVICTI, naciskając zakrętkę i przekręcając ją w lewo.



2. Umieścić końcówkę strzykawki doustnej we wbudowanej wkładce strzykawki w butelce.

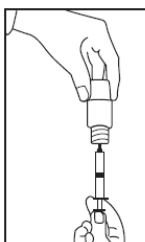


3. Odwrócić butelkę do góry dnem, nie wyjmując strzykawki.

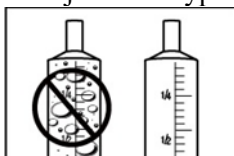


4. Napełnić strzykawkę doustną, odciągając tłok w tył, aż w strzykawce znajdzie się ilość leku RAVICTI w płynie przepisana przez lekarza.

- Uwaga: jeśli jest to możliwe, należy użyć strzykawki doustnej o pojemności najbardziej zbliżonej (ale nie mniejszej niż) do zalecanej dawki (na przykład, jeśli dawka wynosi 0,8 ml, należy użyć strzykawki o pojemności 1 ml).



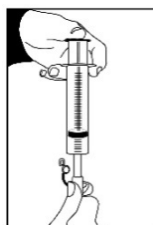
5. Należy postukać w strzykawkę doustną, aby usunąć pęcherzyki powietrza, upewniając się, że jest ona wypełniona odpowiednią ilością płynu.



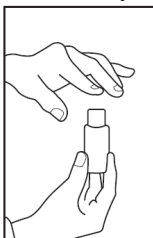
6. Należy połknąć płyn ze strzykawki doustnej lub podłączyć strzykawkę do sondy gastrostomijnej lub nosowo-żołądkowej.



7. **Ważna informacja:** Nie dodawać i nie mieszać leku RAVICTI z dużą ilością innych płynów, takich jak woda, czy sok, ponieważ lek RAVICTI jest cięższy niż większość płynów. Mieszanie leku RAVICTI z dużą objętością płynu może skutkować podaniem niepełnej dawki.
8. Lek RAVICTI można dodać do niewielkiej ilości miękkiego pokarmu, takiego jak ketchup, odżywka medyczna, przecier jabłkowy lub puree z dynii.
9. Jeśli objętość posiadanej strzykawki doustnej jest mniejsza niż przepisana dawka, należy powtarzać opisane kroki do podania pełnej dawki. Jedna strzykawka doustna powinna być wykorzystywana do przyjęcia wszystkich dawek danego dnia.
10. Po przyjęciu pełnej dawki należy popić ją wodą, aby upewnić się, że lek nie został w ustach, lub przepłukać sondę gastrostomijną albo nosowo-żołądkową 10 ml wody, używając do tego nowej strzykawki doustnej. Aby uniknąć wprowadzenia wody do leku, nie stosować strzykawki użytej do przepłukania sondy gastrostomijnej lub nosowo-żołądkowej do odmierzania dawki leku RAVICTI.



11. Zamknąć butelkę zakręcając zakrętkę.



12. **Ważna informacja:** Nie należy płukać strzykawki doustnej między kolejnymi dawkami podawanymi danego dnia, ponieważ wprowadzenie wody powoduje rozkład leku RAVICTI. W przypadku kontaktu leku RAVICTI z wodą, następuje zmętnienie płynu. Pomiedzy podaniami leku butelkę i strzykawkę doustną należy przechowywać w czystym, suchym miejscu.
13. Po przyjęciu ostatniej dawki danego dnia należy wyrzucić strzykawkę doustną. Nie należy używać tej samej strzykawki doustnej do odmierzania dawki leku RAVICTI kolejnego dnia.
14. Pozostałe nieużyte strzykawki należy zachować do użycia z kolejną butelką. Każdą butelkę należy wyrzucić po 14 dniach.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku RAVICTI

W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki leku należy porozumieć się z lekarzem.

W przypadku zaobserwowania któregośkolwiek z poniższych objawów należy skontaktować się z lekarzem lub udać się bezpośrednio do szpitala, ponieważ objawy te mogą wskazywać na przedawkowanie lub podwyższone stężenie amoniaku:

- senność, zmęczenie, oszołomienie lub niekiedy stan splątania
- bóle głowy
- zmiana odczuwania smaku
- zaburzenia słuchu

- uczucie dezorientacji
- mniejsza zdolność do zapamiętywania
- ewentualne pogorszenie istniejących zaburzeń neurologicznych

Pominięcie przyjęcia dawki leku RAVICTI

Jeżeli dawka została pominięta, należy przyjąć tę dawkę jak najszybciej. Jednakże, w przypadku osób dorosłych, jeśli kolejna dawka powinna zostać przyjęta w czasie krótszym niż 2 godziny, należy pominąć tę dawkę i przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze.

U dzieci: jeśli kolejna dawka powinna zostać przyjęta w czasie krótszym niż 30 minut, należy pominąć tę dawkę i podać kolejną dawkę o zwykłej porze.

- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Przerwanie przyjmowania leku RAVICTI

Podczas przyjmowania tego leku należy stosować specjalną dietę ubogobiałkową. Nie należy przerywać stosowania leku RAVICTI bez porozumienia z lekarzem.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W wypadku wystąpienia podczas leczenia działań niepożądanych, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Podczas stosowania tego leku mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Często: mogą dotyczyć 1 na 10 osób

- wzdęcia lub ból żołądka, zaparcia, biegunka, zgaga, wiatry, wymioty, uczucie nudności (mdłości), ból w jamie ustnej, odruchy wymiotne
- obrzęki dłoni lub stóp, uczucie zmęczenia
- zawroty głowy, ból głowy lub drżenia
- zmniejszenie lub zwiększenie łaknienia
- niechęć do spożywania niektórych rodzajów jedzenia
- krwawienia między miesiączkami
- trądzik, nieprawidłowy zapach skóry
- wyniki badań wskazujące na zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych, zaburzenia elektrolitowe, mała liczba białych krwinek (limfocytów) lub niskie stężenie witaminy D

Niezbyt często: mogą dotyczyć 1 na 100 osób

- suchota w ustach
- odbijanie, bóle żołądka lub dyskomfort, zmiany w stolcu takie jak oleisty stolec, pilne wypróżnienia, bolesne wypróżnienia, zapalenie jamy ustnej i warg,
- uczucie głodu,
- podwyższona temperatura
- uderzenia gorąca
- ból woreczka żółciowego
- ból pęcherza
- ból pleców, obrzęk stawów, skurcze mięśni, ból ramion lub nóg, ostroga piętowa
- zakażenie wirusowe jelit
- uczucie mrowienia, uczucie silnego niepokoju, senność, uczucie senności, zaburzenia mowy, uczucie dezorientacji, uczucie depresji, zmiany odczuwania smaku
- zatrzymanie lub nieregularne miesiączki,
- zaburzenia głosu, krwawienia z nosa, zatkany nos, ból gardła
- wypadanie włosów, nadmierne pocenie, swędząca wysypka

- nierówne bicie serca
- obniżona czynność tarczycy
- zmniejszenie lub zwiększenie masy ciała
- wyniki badań wskazujące na podwyższone lub obniżone stężenie potasu we krwi
- wyniki badań wskazujące na podwyższone stężenia triglicerydów, lipoprotein o niskiej gęstości lub białych krwinek we krwi
- wyniki badań wskazujące na nieprawidłowości w badaniu EKG (elektrokardiogram)
- wyniki badań wskazujące na wydłużenie czasu protrombinowego
- wyniki badań wskazujące na niskie stężenie albumin we krwi

Działanie niepożądane u dzieci w wieku poniżej 2 miesięcy

W badaniu klinicznym z udziałem 16 pacjentów w wieku poniżej 2 miesięcy obserwowano następujące działanie niepożądane:

- biegunka, zaparcie, gazy, cofanie się treści żołądkowej, brak apetytu
- wysypka
- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek
- zwiększenie liczby płytek krwi (może powodować powstawanie zakrzepów krwi)
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
- zmniejszone stężenie aminokwasów

Działania niepożądane u dzieci w wieku 2 miesięcy do poniżej 2 lat

- biegunka, zaparcie
- egzema, podłużne bruzdy na paznokciach, wysypka

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek RAVICTI

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku RAVICTI po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie butelki po literach „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku. Lek należy zużyć w ciągu 14 dni od otwarcia butelki. Butelkę należy wyrzucić, nawet jeżeli nie została opróżniona.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek RAVICTI

- Substancją czynną jest glicerolu fenyloasmałan.
- Każdy mililitr płynu zawiera 1,1 g glicerolu fenyloasmałanu. Odpowiada to gęstości 1,1 g/ml.
- Brak innych składników.

Jak wygląda lek RAVICTI i co zawiera opakowanie

Płyn umieszczony jest w przezroczystej butelce szklanej o pojemności 25 ml z plastikowym zamknięciem zawierającym zabezpieczenie przed otwarciem przez dzieci.
W celu zapewnienia prawidłowego dawkowania produktu RAVICTI strzykawki doustne ze znakiem CE o odpowiedniej wielkości do podawania dawki i pasujące do wkładki strzykawki można zakupić w aptece. Pacjent powinien zapytać lekarza lub farmaceutę jakiego typu strzykawki powinien nabyć zależnie od wielkości przepisanej dawki.

Podmiot odpowiedzialny

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Sztokholm
Szwecja

Wytwórca

Unimedic AB
Storjordenvägen 2
SE-864 31 Matfors
Szwecja

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francja

Data ostatniej aktualizacji ulotki**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.